UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 12

FACULTÉ DE MÉDECINE

UROTROPINE

DANS LE

TRAITEMENT DES FIÈVRES INFECTIEUSES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 22 Mai 1914

PAR

Mlle Ida FELDBERG

Née à Odessa (Russie), le 29 octobre 1887

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse : RAUZIER, Professeur, *Président.* — VIRES, Professeur. — MASSABUAU, Agrégé. — ROGER, Agrégé. — *Assesseurs*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1914

UROTROPINE

DANS LE TRAITEMENT DES FIÈVRES INFECTIEUSES

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N° 12

FACULTÉ DE MÉDECINE

UROTROPINE

DANS LE

TRAITEMENT DES FIÈVRES INFECTIEUSES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 22 Mai 1914

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

Mlle Ida FELDBERG

Née à Odessa (Russie), le 29 octobre 1887

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse
- RAUZIER, Professeur, *Président.*
- VIRES, Professeur.
- MASSABUAU, Agrégé. } *Assesseurs*
- ROGER, Agrégé.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)..... DOYEN.
SARDA..... ASSESSEUR.
IZARD..... SECRÉTAIRE

Professeurs

Pathologie et thérapeutique générales.....	MM. N.....
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT (✲).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET (✲).
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE (✲).
Clinique ophtalmologique.....	TRUC (O. ✲).
Chimie médicale.....	VILLE.
Physiologie.....	HEDON.
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP.
Anatomie.....	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ESTOR.
Microbiologie.....	RODET.
Médecine légale et toxicologie.....	SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL (✲).
Anatomie pathologique.....	BOSC.
Hygiène.....	BERTIN-SANS (H.)
Clinique médicale.....	RAUZIER (✲).
Clinique obstétricale.....	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale.....	VIRES.

Professeurs adjoints : MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires: MM. E. BERTIN-SANS (✲), HAMELIN (✲), GRASSET (O. ✲).

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique gynécologique.....	MM. DE ROUVILLE, prof.-adj.
Accouchements.....	PUECH, profes.-adjoint.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURET, profes.-adj.
Pathologie externe.....	LAPEYRE, agr. lib. ch. de c.
Clinique des maladies des voies urinaires.	JEANBRAU, ag. lib. ch. de c.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées...	VEDEL, agr. lib. ch. d. c.
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN, ag. lib. ch. d. c.
Clinique annexe des maladies des vieillards.	EUZIERE, agrégé.
Accouchements.....	P. DELMAS, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. CABANNES.	MM. RIMBAUD.
GRYNFELTT.	DERRIEN.	ROGER.
LAGRIFFOUL.	P. DELMAS.	ETIENNE.
LEENHARDT.	MASSABUAU.	LISBONNE.
GAUSSEL.	EUZIERE.	MARQUÈS (ch. d. t.)
RICHE.	J. DELMAS.	

Examinateurs de la thèse :

MM. RAUZIER, Président. | MM. MASSABUAU, Agrégé.
VIRES, Professeur. | ROGER, Agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON FRÈRE

A qui nous dédions ce travail avec l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre grande affection.

I. FELDBERG.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA SŒUR VERA

A LA MÉMOIRE DE NONIA

A TOUS CEUX QUI M'AIMENT

I. FELDBERG.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUZIER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIRES

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MASSABUAU

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROGER

Nous les prions de vouloir bien agréer l'expression de notre respectueux souvenir.

I. FELDBERG.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DERRIEN

qui a bien voulu nous assurer son précieux concours dans l'élaboration de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
JEAN DELMAS

Sentiments de reconnaissance et de vive sympathie.

A M. LE CHEF DE CLINIQUE J. BAUMEL

dont les recherches ont dirigé notre travail nous adressons nos plus vifs remerciements et nous garderons de lui le meilleur souvenir.

I. FELDBERG.

UROTROPINE

DANS LE TRAITEMENT DES FIÈVRES INFECTIEUSES

INTRODUCTION

L'avenir du traitement de la plupart des maladies infectieuses semble devoir s'orienter, depuis ces dernières années, vers la médication spécifique par les solutions vaccinales curatrices.

C'est là, évidemment, le but idéal de la thérapeutique moderne ; mais près d'être atteint pour certaines infections dont l'agent microbien est bien connu, il est moins qu'ébauché pour d'autres, dont le virus est encore à rechercher. Aussi, sans perdre de vue cette heureuse perspective, il reste, pour un temps plus ou moins long, à combattre les affections par les moyens médicaux habituels destinés à supprimer, si possible, à atténuer, du moins, certaines conséquences de ces toxi-infections. C'est ainsi que l'urotropine, à côté de l'iode et de l'essence de térébenthine, a été proposée et utilisée dans quelques maladies infectieuses.

Considérée au début avec Bardet et Nicolaïer comme un antiseptique urinaire, les travaux ultérieurs de

Crowe et de Chauffard ont prouvé qu'elle était aussi un antiseptique biliaire remarquable.

D'autres auteurs (Miller, Brown, Otto Sachs, Leichsner et Denk) ont signalé sa puissance dans la plupart des sécrétions de l'organisme.

L'urotropine imprègne donc la plupart des tissus et crée dans leur milieu une antisepsie qui doit entraver plus ou moins le développement des microbes.

Cette valeur antiseptique, attribuée par Nicolaïer à son dédoublement en aldéhyde formique et ammoniaque, est propre à l'urotropine elle-même et non à ses produits de décomposition, d'après les travaux de Cammidge et de Vindevogel. C'est ce que nous avons essayé de résumer dans un des premiers chapitres.

Dans le chapitre suivant nous avons indiqué les doses employées en clinique, et la voie d'absorption du médicament.

Nous avons ensuite envisagé les résultats cliniques ; ceux-ci paraissent tout différents suivant que l'on étudie l'effet de l'antiseptique sur la marche de la maladie elle-même ou sur ses complications.

C'est surtout pour la typhoïde que nous nous sommes attachée à démontrer que l'urotropine, sans grande influence apparente sur la septicémie et le syndrome intestinal, était une puissante ressource thérapeutique contre la bacillocholie et la bacillurie. Ce sont là d'ailleurs les conclusions formulées par Chauffard, qui insiste sur l'administration du médicament pendant toute la convalescence, période au cours de laquelle les typhiques éliminent des bacilles par l'urine et la bile.

D'ailleurs, bien avant Chauffard, Richardson administrait l'urotropine contre la bacillurie et en obtenait d'excellents résultats.

La méthode a été suivie par Triboulet et Lévy, par Cuntz, par Belkowsky, par Karwowski, et à Montpellier par M. le professeur Rauzier.

Nous donnons les résultats qu'il a obtenus dans son service, et que M. J. Baumel a bien voulu nous communiquer.

Les accidents de cystite observés par Triboulet et Lévy, par Karwowski et d'autres auteurs, n'ont pas été notés dans les observations que nous publions. Dans certains cas, les urines ont renfermé de l'albumine, mais d'après les conclusions de Baumel et les analyses faites par M. le professeur agrégé Derrien, cette albumine est le plus souvent nne albumine d'infection qui préexiste à l'emploi de l'urotropine.

En somme, comme on le verra dans nos conclusions, la médication par l'urotropine, impuissante à elle seule à lutter contre les infections, reste une indication précieuse pour éviter la plupart des complications hépatiques et rénales.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE L'UROTROPINE

L'urotropine est au point de vue chimique une combinaison d'aldéhyde formique et d'ammoniaque.

C'est un corps incolore, transparent, cristallisé en rhomboèdres, soluble dans l'eau, beaucoup moins dans l'alcool. Sa solution aqueuse a une réaction légèrement alcaline. Les acides, surtout à chaud, la décomposent en formol et ammoniaque.

Certaines réactions permettent de la rechercher en solution dans un liquide quelconque : ce sont la réaction par l'eau de brome et la réaction de Hehner. La première consiste à verser quelques gouttes d'eau bromée au 1/10^{e} dans un liquide non albumineux chargé d'urotropine ; il apparaît immédiatement un précipité jaune orangé qui ne tarde pas à se dissoudre en agitant le tube d'expérience, mais qui se reforme par l'addition d'une nouvelle quantité de réactif. Cette réaction se fait plus facilement à froid. Si le liquide renferme de l'albumine, comme par exemple l'urine d'un néphritique, il faut faire disparaître celle-ci, car elle donne à elle seule avec le même réactif un précipité qui devient jaunâtre et

pourrait être confondu avec celui qui indique la présence d'urotropine. Il y a cependant une différence entre les deux précipités : celui de l'urotropine est soluble par la chaleur, tandis que celui de l'albumine se coagule.

Lorsque l'urotropine s'est dédoublée en aldéhyde formique et ammoniaque, on peut reconnaître l'aldéhyde par la réaction de Jorissen ; il existe d'autres réactions (celles de Voisenet par exemple, Lebbin, de Baeyer et Jollens) ; mais la première est la plus pratique et la plus fidèle. Elle consiste à mélanger à 5 ou 10 cent. cubes de liquide à examiner, environ 2 cent. cubes d'une solution de phloroglucine à 0,1 % et 5 à 10 gouttes d'une lessive de potasse ou de soude caustique : lorsque la réaction est positive, elle donne une coloration rouge. Elle apparaît pour une teneur en aldéhyde formique égale ou supérieure à 1 p. 800.000 ; au-dessous de ce taux elle est incertaine.

PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES DE L'UROTROPINE SON ÉVOLUTION DANS L'ORGANISME

L'urotropine, quel que soit son mode d'administration, est rapidement résorbée ; elle se répand dans la masse du sang et s'élimine ensuite de l'organisme par la plupart des émonctoires.

Au début, avec Nicolaïer, Bardet, Casper, on n'a recherché son élimination que par l'urine ; puis l'expérimentation et la clinique ont permis de la déceler dans les diverses humeurs ou sécrétions : la bile, la salive, le mucus nasal, le liquide céphalo-rachidien, etc., etc.

Voyons d'abord son élimination par le *rein*, et les modifications qu'elle apporte à l'urine.

Après son absorption, elle ne tarde pas à être décelée dans l'urine ; c'est au bout d'un quart d'heure, d'une demi-heure qu'elle apparaît, et la durée de son élimination est d'environ 24 heures. Pendant ce court passage à travers l'appareil urinaire, elle manifeste des propriétés thérapeutiques remarquables.

D'abord elle a une action *antiseptique* puissante, puisqu'elle transforme l'urine en un milieu impropre au déve-

loppement de la plupart des microbes pathogènes, et qu'elle arrive à produire, en très peu de temps, une évidente amélioration ou même la guérison complète d'un bon nombre de maladies microbiennes des voies urinaires.

Ensuite elle a une action *diurétique*, mais à un degré variable suivant les sujets.

Enfin, pour certains auteurs elle aurait la propriété d'augmenter la solubilité de l'acide urique et des urates, et exercerait une influence heureuse sur certains cas de phosphaturie graves et rebelles ; donc actions *litholytique* et *antiphosphaturique*.

Nous n'avons à nous occuper que de l'action antiseptique et nous devons nous demander par quel mécanisme celle-ci se produit : est-ce à l'urotropine elle-même que nous la devons ou à ses produits de décomposition ? Voilà la question qui est débattue depuis Nicolaïer et qui ne paraît pas encore définitivement résolue.

Nicolaïer reconnaît à l'urotropine une action antiseptique, puisqu'il a constaté qu'une solution au centième ajoutée à divers milieux de culture (urine aseptique ou solution alcaline stérilisée de gélatine) avait pour effet de les rendre impropres au développement des microbes de la fermentation ammoniacale dont il les ensemençait.

Mais, fait important, la culture n'est empêchée qu'à la température du corps, tandis qu'à une température plus basse elle se fait avec la même activité que dans un milieu ne contenant pas d'urotropine. Le même auteur a remarqué en outre que l'urine urotropinisée devient à la température ordinaire beaucoup moins favorable aux cultures lorsqu'on l'a préalablement maintenue quelque temps à la température de 37°.

Cette influence du degré thermique est absolument

indéniable et trouve, d'après Nicolaïer, son explication dans ce fait que, à 37°, l'urotropine se dédouble en aldéhyde formique et ammoniaque. Or on sait de quel extraordinaire pouvoir antiseptique est douée cette aldéhyde ; sa présence en quantité infinitésimale (0,02 centigr. p. 100) suffit à empêcher absolument le développement des microorganismes.

Nicolaïer concluait que l'aldéhyde se dégage de l'urotropine au niveau des reins, le dégagement s'accentuant ensuite dans la vessie.

Telle est l'interprétation très séduisante du mécanisme auquel l'urotropine doit son action antiseptique sur l'appareil urinaire.

Depuis, Nicolaïer a réuni des adeptes et des adversaires de sa théorie.

Lœbisch, Casper, Suter ont vérifié la présence de l'aldéhyde dans l'urine des sujets soumis à l'absorption de l'urotropine.

Les expériences de His, de Hofmann et de Stern confirment le fait ; mais la plupart s'accordent à reconnaître que l'urine doit être acide pour qu'il y ait formation d'aldéhyde formique.

Au contraire, Cammidge a établi que l'urine acide d'une personne absorbant 2 grammes d'urotropine ne contient pas d'aldéhyde. Cette urine acide cependant a un pouvoir plus actif contre les microorganismes qu'une solution aqueuse ou alcaline d'urotropine.

Il admet qu'il se produit au niveau des reins, grâce au milieu acide, une décomposition partielle de l'urotropine en vertu de laquelle se forme un corps libre ou une nouvelle combinaison capable d'exercer une importante action antiseptique.

Gölzl et Salus concluent aussi que le dégagement de

formaline ne se produit pas dans la vessie et que l'urotropine est activement antiseptique par elle-même.

Essayant de concilier les résultats dissemblables obtenus par les divers auteurs, Vindevogel a établi que chez l'homme sain l'absorption d'urotropine a pour effet d'augmenter l'acidité de l'urine et que le plus souvent celle-ci renferme de la formaline ; mais que si l'urine est évacuée au fur et à mesure qu'elle est sécrétée, la recherche de la formaline y est négative, tandis qu'elle devient nettement positive si l'urine a séjourné quelques heures dans la vessie.

De tout cela il résulte que l'urotropine est bien antiseptique et qu'elle est le plus souvent seule en cause dans les modifications favorables obtenues au cours des infections urinaires.

D'ailleurs, expérimentalement, il est démontré que l'urotropine en solution de 5 p. 100 tue déjà à 17° le microbe de la transformation ammoniacale, le bacterium coli et le bacille typhique. A concentration moindre, elle n'a sur ces microbes qu'un pouvoir atténuant. Si on élève la température à 37°, la puissance antiseptique est augmentée de telle sorte qu'une solution à 0,50 p. 100 équivaut à une solution à 2 p. 100 à 17°.

Recherchant son action particulière sur la plupart des microbes, Faltin prétend que l'urotropine sensibilise surtout les microbes qui peuvent être colorés par la méthode de Gram, et principalement les cocci. C'est là une opinion qui n'est encore confirmée par personne.

Quoi qu'il en soit, l'étude du passage de l'urotropine à travers l'arbre urinaire nous a prouvé que ce médicament avait par lui-même une valeur antiseptique incontestable, et que, se trouvant ainsi dans la circulation générale, il pouvait être décelé dans les diverses sécré-

tions glandulaires, et atteindre dans chaque organe les divers microbes.

C'est ainsi que Crowe, en 1908, a recherché l'élimination de l'urotropine par la bile. Il a expérimenté d'abord chez le chien, puis chez l'homme atteint de fistule biliaire. Chez le chien ayant ingéré l'urotropine on ouvre le duodénum à 3 cm. au-dessous du pylore et, après injection intraveineuse de sécrétine, on recueille la bile et le suc pancréatique par des sondes introduites dans les orifices séparés du cholédoque et du canal de Wirsung. Dans la bile, Crowe a vérifié, par la réaction de Hehner un peu modifiée, l'élimination du médicament sans pouvoir préciser s'il s'éliminait tel quel ou s'il y avait mise en liberté de formol. En tout cas, il a pu en constater la présence vingt-quatre heures après ingestion de 1 gramme.

Après injection intraveineuse de 3 grammes d'urotropine chez ce chien, dont le canal cystique avait été lié, la réaction s'est montrée plus forte dans la bile vésiculaire que dans celle du cholédoque. L'urotropine passerait donc dans la bile par deux voies : le foie et la paroi vésiculaire.

Chauffard en 1911 a repris ces expériences de Crowe, et a recherché l'urotropine dans la bile de quelques malades cholélithiasiques, à fistule biliaire récente. Il est arrivé à des résultats semblables, à savoir que l'urotropine passe rapidement dans la bile et que son élimination est terminée vingt-quatre heures après la dernière ingestion du médicament. D'ailleurs c'est bien l'urotropine qui passe et non pas ses produits de décomposition. Si, en effet, à la bile décolorée par le noir animal, on ajoute de la phloroglucine et quelques gouttes de potasse, la coloration rose saumon ne se produit pas ; mais si on acidifie cette bile et si on la chauffe, on obtient une réac-

tion de Jorissen intense due à la mise en liberté de l'aldéhyde formique.

L'élimination de l'urotropine a été recherchée dans la plupart des autres sections de l'organisme. C'est ainsi qu'on l'a retrouvée dans la salive, dans les sécrétions nasales (Miller), auriculaires (Brown), et dans les exsudats cutanés (Otto Sachs).

Leischner et Denk signalent qu'après l'absorption de 2 à 8 gram. d'urotropine, on décèle dans le liquide céphalo-rachidien de 0,001 à 0,02 °/₀ de formaldéhyde.

Henry Vignes enfin a constaté la présence d'urotropine dans le lait des femmes.

En résumé, deux faits découlent de cet exposé :

1° L'élimination de l'urotropine se fait par la plupart des émonctoires, mais particulièrement par les reins;

2° Elle paraît avoir une valeur antiseptique incontestable, et d'après son activité on la place entre l'acide phénique et le sublimé.

Ajoutons cependant que cette valeur antiseptique a été surtout étudiée dans les laboratoires, en mettant en présence l'urotropine d'une part et les cultures microbiennes de l'autre. Là on a obtenu des effets remarquables. Mais ici comme ailleurs les résultats d'expériences et les résultats cliniques ne concordent pas parfaitement, et c'est ce qui explique qu'après avoir vanté la valeur antiseptique de ce médicament, nous allons reconnaître qu'en réalité son action sur les processus infectieux est bien modeste, souvent sans influence sur l'évolution de la maladie, capable de s'opposer seulement à l'apparition de quelques complications hépatiques et rénales.

DOSES ET MODE D'ADMINISTRATION

L'ingestion d'urotropine, même à fortes doses, s'est rarement accompagnée d'accidents, et, lorsque ceux-ci se sont produits, ils se sont caractérisés par un syndrome vésical qui a cessé avec la suppression du médicament.

En moyenne on prescrit 2 grammes par jour; Nicolaïer a pu, chez un certain nombre de malades, en administrer des doses quotidiennes de 4 grammes sans observer ni troubles digestifs, ni perturbation quelconque du côté de l'appareil urinaire ou de l'état général, même lorsque la médication était continuée des semaines et des mois sans interruption. Neisser est allé jusqu'à 8 grammes, et n'a vu se produire aucune réaction fâcheuse. Stern et Czyrnianski se sont montrés plus audacieux encore, et ont pu donner impunément 10 grammes par jour. Ce dernier préconise une méthode spéciale qui consiste à prendre en 1 à 2 heures d'assez fortes doses d'urotropine pour faire une concentration élevée. Il fait prendre, par exemple, 4 grammes en quatre fois à 1/2 heure d'intervalle.

Son administration peut être prolongée des semaines et des mois sans qu'il y ait intolérance.

Quelle que soit la dose quotidienne, elle peut se prescrire sous diverses formes. La préparation la plus ancienne est en cachet. On reproche à cette méthode d'apporter l'urotropine en poudre au niveau de la muqueuse gastrique, milieu acide dans lequel vont se former des vapeurs de formol ; de là la possibllité d'une altération plus ou moins profonde de la muqueuse au contact de ces vapeurs à l'état naissant. C'est là une assertion vraiment exagérée, car s'il est vrai qu'il puisse se former des vapeurs d'aldéhyde dans ce milieu acide et chaud, leur quantité est tellement faible qu'elle ne doit nullement altérer la structure anatomique de la muqueuse. Malgré ce, beaucoup de cliniciens préfèrent administrer l'urotropine en solution aqueuse étendue. Ils font dissoudre 2 à 4 grammes de médicament dans 300 à 500 grammes d'eau et le font absorber par prises régulières dans les 24 heures. La solution est très bien supportée et son goût légèrement amer n'est pas désagréable.

Tout récemment, Triboulet et F. Lévy ont proposé de donner l'urotropine en injections, et c'est surtout dans la fièvre typhoïde qu'ils ont étudié les avantages de cette méthode. Ils ont fait des injections hypodermiques dans la région ilio-fessière avec une solution à 40 p. 100. Dans leurs premiers cas, ils injectaient des doses modérées et progressives de 1, 2, 3, 4 puis 5 et 6 cc., puis d'emblée ils ont porté les doses à 5 et 6 cc. pour atteindre les deux ou trois jours suivants 8 à 10 cc., soit 4 grammes d'urotropine en une seule fois. Lorsqu'on emploie des doses massives comme 4 et 6 grammes, on ne fait qu'une injec-

tion dans la journée. Dans un deuxième procédé, on peut faire des injections fractionnées, mais Triboulet et Lévy préfèrent le premier mode qui aurait une action antiseptique plus grande. Cette méthode des absorptions massives n'est pas récente, et déjà, en 1902, Czyrnianski avait préconisé l'ingestion de 4 grammes d'urotropine dans l'espace de deux heures.

Le seul inconvénient de la méthode des injections, c'est la douleur. Celle-ci est assez vive et dure quelques minutes. Aussi, est-il à craindre que ces injections acceptées par les malades de l'hôpital soient refusées par ceux de la ville, moins dociles et souvent pusillanimes. Un moyen de remédier à cette douleur ou plutôt de l'atténuer, c'est de dédoubler le titre de la solution, à 20 p. 100, et d'injecter une quantité double de liquide. A part cela, le liquide est rapidement résorbé et ne détermine jamais localement de processus inflammatoire.

LES RÉSULTATS CLINIQUES

En présence des résultats expérimentaux obtenus, certains cliniciens ont pensé que l'urotropine pouvait être un antiseptique des plus actifs dans la plupart des infections générales et tout particulièrement dans les maladies qui ont un retentissement sur le rein ou le foie.

Considérée au début avec Nicolaïer comme le spécifique des infections de l'arbre urinaire, on l'a ensuite utilisée préventivement contre les altérations rénales qui peuvent compliquer certaines maladies ; et c'est dans ce but que Widowitz en 1903 eut l'idée de la prescrire dans la SCARLATINE. Se basant sur l'opinion généralement admise que la néphrite est causée par le microbe pathogène de la scarlatine ou ses toxines, il a pensé qu'il était rationnel de lui opposer l'action antiseptique de l'urotropine. Il l'a expérimentée dans 102 cas de scarlatine chez l'enfant et l'adulte, à la dose quotidienne de 0 gr. 05 à 0 gr. 50 suivant l'âge des malades ; 3 jours au début, et 3 jours à partir de la 3e semaine, époque où la néphrite survient le plus souvent. Or, il n'en a pas observé un seul cas. Dans les formes graves, il a parfois constaté de faibles traces d'albumine, mais celles-ci ont

disparu rapidement. Dans deux cas particulièrement il a signalé chez l'un une grande quantité d'albumine au 15e jour qui disparut au bout de 2 jours avec 1 gramme d'urotropine quotidiennement, et chez l'autre une crise hémoglobinurique qui cessa en 3 jours par le même traitement ; cette crise, à laquelle l'enfant était sujet depuis 8 ans, se reproduisit 15 jours après, dura 4 jours, et 24 heures après l'administration d'urotropine l'urine avait repris sa limpidité normale.

Ces observations de Widowitz sont intéressantes, car, sur les 102 cas de scarlatine qu'il a suivis, il faut croire que l'immunité des malades contre cette complication si fréquente n'a pas été purement un effet du hasard.

D'ailleurs, après lui, Wateff, Patschkowski, Buttersach ont publié des observations non moins probantes.

A l'hôpital de l'Institut Pasteur, vers 1907-1908, Veillon a aussi donné l'urotropine à tous les scarlatineux de son service, et il n'a obtenu que des résultats encourageants.

A côté de la scarlatine il nous paraît tout naturel de placer quelques autres fièvres éruptives, telles que la VARIOLE, la VARICELLE. Celles-ci déterminent au niveau de la surface cutanée des vésicules ou des vésico-pustules capables de s'infecter secondairement, et au niveau desquelles il est indiqué de faire parvenir d'une façon continue un antiseptique. Certains auteurs prétendent avoir obtenu de bons résultats par l'emploi de l'urotropine.

Otto Sachs fait ingérer 4 à 6 grammes du médicament, et à l'aide de la méthode de Jorissen constate la présence du formol dans les exsudats et transsudats cutanés.

A part les fièvres éruptives, l'urotropine a été utilisée dans pas mal d'autres maladies. Ce sont surtout les

étrangers qui en ont étendu les applications. Nous ne ferons que les citer rapidement pour nous étendre plus longuement sur une seule, la dothiénentérie ; c'est seulement dans cette pyrexie et dans la fièvre de Malte qu'elle a été étudiée dans le service de M. le professeur Rauzier, par M. J. Baumel ; nous en verrons les résultats.

Leischner et Denk ont préconisé l'urotropine dans les *infections méningées*, et ils ont établi qu'après son absorption par la bouche de 2 à 8 grammes, on retrouvait dans le liquide céphalo-rachidien de 0,004 à 0,02 p. 100 de formaldéhyde.

Flexner et Clark l'ont conseillée dans la *poliomyélite aiguë ;* expérimentalement, sur le singe, ce traitement a dans certains cas retardé la période d'incubation de l'infection.

Rowells prétend avoir guéri avec l'urotropine des cas de *méningites aiguës* et des *érysipèles*. Ajoutons enfin que ce médicament a été utilisé avec des résultats satisfaisants dans les phlébites.

Nous passerons sous silence l'emploi de l'urotropine dans diverses maladies localisées, n'envisageant dans notre travail que les infections générales. Nous en arrivons ainsi à la typhoïde.

Typhoïde. — Le traitement de celle-ci par l'urotropine n'est pas très récent, mais les intentions des cliniciens ont été différentes suivant les périodes.

Au début, vers 1899, on s'était aperçu que les malades éliminaient les bacilles non pas seulement dans leurs selles, mais aussi et en plus grande quantité dans leurs urines, cela surtout au moment de la convalescence. C'est alors que Richardson eut l'idée de conseiller l'urotropine à la dose de 1 gr. 50 à 2 grammes par jour, pendant dix jours consécutifs, pour combattre cette

bacillurie, Il en obtint d'excellents résultats, et la plupart des porteurs de germes virent leurs bacilles disparaître en quelques jours.

Plus tard, avec Crowe, on s'est rendu compte que l'urotropine était non seulement un antiseptique urinaire, mais aussi un antiseptique hépatique.

Chez plusieurs sujets atteints de fistule biliaire, il a ensemencé la bile sur plaques avant et après l'administration de l'urotropine. Celle-ci a été donnée à la dose maxima de 5 grammes par jour. Chez un premier sujet dont la bile contenait en abondance le bacille typhique, le pyocyanique et d'autres microbes, les ensemencements faits 4 heures après la première prise restèrent stériles. Chez un autre dont la bile renfermait le colibacille et divers autres microbes, l'urotropine fit disparaître ceux-ci, et réduisit considérablement les cultures du coli. Chez un troisième, avec des doses progressivement croissantes du médicament, le bacille typhique disparut d'abord de la bile, puis le colibacille plus résistant finit par disparaître à son tour et la bile devint stérile.

En présence de ces résultats, Crowe pensait que l'administration de l'urotropine chez les typhoïdiques convalescents offrait le triple avantage de supprimer la bacillurie, de prévenir la lithiase biliaire post-typhoïdique, enfin de stériliser la vésicule et de supprimer ainsi le foyer d'infection chez les porteurs chroniques de bacilles.

L'infection biliaire éberthienne est d'ailleurs bien souvent la cause des formes prolongées et des rechutes. Ce sont là des faits que Laignel-Lavastine et Weill ont bien démontrés. D'où la possibilité de conjurer celles-ci par une désinfection avec l'urotropine, au moment de la convalescence.

Chauffard en 1911 généralisa l'emploi de l'urotropine au traitement systématique de la fièvre typhoïde. Il employait la voie buccale et donnait de 50 cgr. à 2 gr. en 24 heures. Il fut suivi dans cette voie par Fiessenger, Carnot et Baufle. En 1913, Triboulet et Lévy essayèrent de traiter la dothiénentérie par des injections hypodermiques d'urotropine. Les résultats qu'ils obtinrent leur parurent très satisfaisants. Empressons-nous d'ajouter que cette médication a été employée concurremment avec les procédés thérapeutiques habituels de la dothiénentérie.

M. J. Baumel, généralisant plus que Triboulet et Lévy, a essayé d'employer leur méthode dans le traitement d'une *paratyphoïde* et de deux *fièvres de Malte*. Les cas traités par lui dans le service de M. le professeur Rauzier peuvent se décomposer de la façon suivante :

Fièvres typhoïdes 11, dont 2 graves dès le début.

Paratyphoïde 1.

Fièvres de Malte 2.

Dans les 2 typhoïdes graves, l'exitus survint respectivement le 28e jour et le 23e jour ; l'examen de la courbe de ces deux cas montre que la température pas plus d'ailleurs que le pouls n'ont été influencés malgré les injections de 4 gr. d'urotropine pendant 20 jours (obs. X) et 8 jours (obs XI). Les symptômes généraux ne furent pas davantage amendés (ataxo-adynamie, cardiasthénie, délire, etc.) L'observation V est celle d'une dothiénentérie moyenne. Au 30e jour la température se maintenait encore aux environs de 39°, malgré 4 gr. d'urotropine. La médication employée n'empêchait pas la production d'un abcès et d'une phlébite d'ailleurs sans gravité.

L'observation VII, la seule où l'apyrexie fut atteinte

avant le 20e jour, présenta au 25e une rechute qui dura deux semaines.

Les malades des observations I, II, IV, VI, VIII, IX n'arrivèrent à une température normale qu'aux environs du 30e jour. L'observation VIII nous montre un état pyrétique persistant 40 jours.

La paratyphoïde (Obs. XII) évolue en 19 jours.

Les fièvres de Malte (Obs. XIII et XIV) ne furent influencées en rien. L'observation XIV était une vraie fièvre de Malte avec une hémoculture positive. L'observation XIII avait été diagnostiquée fièvre de Malte à la suite d'une séro-réaction de Wright positive. Dans tous ces cas l'auteur n'a noté aucune modification du taux des urines qui s'est maintenue aux environs de 1 litre pour les cas moyens. Les cas graves avaient de l'oligurie dès le début, oligurie qui persista et s'accentua même.

D'après ces considérations il résulte que l'urotropine n'a pas l'air d'avoir une grande influence sur les symptômes des maladies infectieuses. Elle ne met pas à l'abri des complications suivantes (abcès, phlébite, perforation, myocardite). Elle reste cependant un antiseptique évident des voies biliaires et rénales, et peut prévenir les angiocholécystites et les infections rénales.

Voici d'ailleurs les observations résumées publiées par M. J. Baumel, et qui ont inspiré notre travail:

Observation I

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

P... J..., âgée de 38 ans, journalière, malade depuis quinze jours. Entre à l'hôpital le 15 avril 1913, salle Espéronnier, n° 30, pour céphalée. Vomissements et diarrhée abondante. Traces d'albumine dans les urines.

A l'examen : langue grise, rouge à la pointe et sur les bords. Taches rosées nombreuses. Gargouillement dans la fosse iliaque droite.

Séro de Widal + à 1/40.

Température 40° le soir de l'entrée, 38°6 le lendemain matin. Pouls 72.

Le 16 avril, 0,40 d'urotropine en injections hypodermiques.

Le pouls se maintient entre 70 et 80.

La température à oscillations assez étendues les deux premiers jours descend régulièrement à partir du 18 avril en lysis pour arriver à la normale le 26.

L'urotropine est supprimée.

Du 26 au 30 le thermomètre oscille entre 37°3 et 38°.

Le 30, l'apyrexie est complète et se maintient.

Analyses d'urines après urotropine (1) (25 avril) :

(1) Toutes les analyses d'urines ont été faites par M. le professeur agrégé Derrien.

Acide azotique : rien au contact, flou au-dessus.
Acide citrique : anneau au contact.
Tube d'Esbach : louche, non rétractile.

Observation II

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

M. V..., âgé de 18 ans, employé de gare. Malade depuis quinze jours.

Entre le 16 avril 1913, salle Fouquet, n° 4, pour fièvre et douleur abdominale.

Constipation. Léger délire. Epistaxis. Légères traces d'albumine dans les urines.

A l'examen, taches rosées pas nettes. Quelques sous-crépitants aux bases pulmonaires examinées.

Séro de Widal + à 1/40 très nettement.

Pouls 92.

Urotropine, injections de 0,40 deux fois par jour.

Les jours suivants la diarrhée s'installe, 4 à 5 selles par jour, les taches rosées sont plus nettes.

La température se maintient à grandes oscillations jusqu'au 30 avril.

Analyse d'urines après urotropine (23 avril) :

Acide azotique : rien au contact, léger flou au-dessus.

Acide citrique ; léger louche au contact.

Tube d'Esbach : très faible louche, non rétractile.

Observation III

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

D..., âgée de 47 ans, ménagère, malade depuis quinze jours.

Entre à l'hôpital le 3 mai 1913, salle Espéronnier, n° 28, pour céphalée. Température 39°4 et 38°8 le lendemain. Pouls 80.

A l'examen, taches rosées abdominales. Séro de Widal + à 1/40.

Urotropine, 1 gr. en deux injections quotidiennes.

La température tombe à 38°2 le deuxième jour, mais remonte ensuite à 39°.

Le 8 mai elle descend à 37°3 ; le pouls est à 100.

La malade quitte alors le service malgré l'avis contraire du personnel médical.

Nous ignorons depuis ce qu'elle est devenue.

Observation IV

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

D... G..., âgée de 19 ans, malade depuis huit jours.

Entre le 31 mai 1913, salle Espéronnier, n° 31, pour

maux d'estomac, anorexie, constipation, douleurs abdominales.

Légères traces d'albumine dans les urines.

A l'examen, taches rosées abdominales.

Séro de Widal + à 1/40.

Urotropine 2 injections de 0 gr. 40.

Apyrexie le 17 juin 1913.

Observation V

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

R... E..., âgé de 41 ans, serrurier, malade depuis 15 jours.

Entre le 27 octobre 1913, salle Fouquet, n° 32, pour céphalée, douleurs abdominales, anorexie, vomissement et constipation. Urine peu. Albumine non rétractile, 0,30.

A l'examen, quelques taches rosées. Gargouillement de la fosse iliaque droite. Séro de Widal + à 1/40. Pouls, 90. Temp., 40°9 et 40°2. Cardiasthénie. Urotropine 4 grammes en deux injections de 5 cc. chacune.

La température baisse progressivement et lentement jusqu'à 39°4. Elle y arrive le 2 novembre. S'y maintient pendant quelques jours, oscille de 38°5 à 39° et 2 ou 3 dixièmes jusqu'au 14. A cette époque, abcès de la cuisse gauche. Dans l'intervalle, véritable éruption de taches rosées sur le thorax, l'abdomen et les cuisses.

Les oscillations thermiques augmentent d'amplitude et vont de 38° à 39° jusqu'au 18, jour où on incise l'abcès. Le 29 novembre, phlébite de la jambe gauche, léger œdème.

La température se maintient encore au-dessus de la normale jusqu'au 4 décembre.

Le pouls n'a jamais dépassé 100.

Le 15 décembre la phlébite est complètement guérie.

L'urotropine a été donnée jusqu'au 4 décembre.

Observation VI

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

B..., âgé de 17 ans, domestique. Malade depuis huit jours.

Entre salle Fouquet, n° 2, pour faiblesse générale, pesanteur gastrique et céphalée frontale avec fièvre le 6 novembre 1913. Anorexie, diarrhée, 3 à 4 selles. Insomnie, rêves, cauchemar.

Rien dans les urines.

A l'examen, taches rosées abdominales. Pouls, 90. Temp., 39°6 le soir et 39°6 le lendemain matin. Séro de Widal + à 1/40.

Le 7 novembre, urotropine 2 grammes en deux injections quotidiennes.

Le 11, elle commence à descendre en un lysis très lent jusqu'au 23 novembre, où elle arrive à l'apyrexie et s'y maintient.

Le pouls est toujours resté au début entre 90 et 100 et à la fin vers 80. Le 27 il tombe à 60.

L'urotropine a été arrêtée le 20 novembre.

Observation VII

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

G. J., âgé de 30 ans, mécanicien, malade depuis 8 jours.

Entre à l'hôpital le 29 novembre 1913, salle Fouquet, n° 33, pour céphalée violente et diarrhée (4 ou 5 selles par jour). Epistaxis. Albumine dans les urines 0,50 non rétractile. Dépression assez marquée. Dyspnée à l'examen.

Abdomen, nombreuses taches rosées. Ventre ballonné et tendu. Pouls 90. Cardiasthénie avec diminution marquée du 1er bruit.

Température 39°9 le soir de l'entrée, 39°6 le lendemain. Widal + à 1/40.

Urotropine 4 gr. en 2 injections quotidiennes.

La température se maintient jusqu'au 3 décembre. A ce moment elle tombe à 39° et descend depuis lors en lysis jusqu'au 10 décembre.

L'urotropine est supprimée.

L'apyrexie se maintient jusqu'au 17 décembre. A cette date, rechute qui dure jusqu'au 1er janvier.

Urotropine, 4 gr., pendant la durée de la rechute.

Analyses d'urines (2 décembre) avant urotropine :

Acide azotique : léger anneau au contact, anneau très net au-dessus.

Acide citrique : anneau très net au contact.

Tube d'Esbach : trouble non rétractile net.

(5 décembre) après urotropine :

Acide azotique : flou très faible au contact, anneau au-dessus.

Acide citrique : anneau net au contact.

Tube d'Esbach : louche, non rétractile, faible.

Observation VIII

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

C. P., âgé de 26 ans, cocher, malade depuis 5 jours. Entre le 3 décembre 1913, salle Fouquet, n° 3, pour céphalée et fièvre.

Anorexie et constipation.

A l'examen, pas de taches rosées. Gargouillement et douleur dans la fosse iliaque droite. Légère cardiasthénie.

Séro de Widal + à 1/40, le 14 décembre, après avoir été négatif le 9 décembre.

Les taches rosées apparaissent le 8 décembre.

Température à l'entrée 39°6, le lendemain matin 39°.

Urotropine 4 gr. en 2 injections, le 4 décembre.

La température se maintient dans les mêmes limites jusqu'au 16 décembre.

Le pouls va aux environs de 90.

Le 16, descente en lysis.

Période d'oscillations du 29 décembre au 13 janvier.

Apyrexie et guérison par la suite.

Pouls toujours dans les mêmes limites.

Analyses d'urines (4 décembre) avant urotropine :

Acide azotique : flou léger au contact, très faible anneau au-dessus.

Acide citrique : léger anneau au contact.

Esbach : très léger, louche, non rétractile.

(15 décembre) après urotropine :

Acide azotique : anneau net au contact, anneau au-dessus.

Acide citrique : anneau net au contact.

Esbach : fort trouble, non rétractile.

Observation IX

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

V... A., âgé de 20 ans, journalier, malade depuis 10 jours.

Entre le 24 février 1913, salle Fouquet, n° 6, pour céphalée, douleurs abdominales et lombaires, anorexie, constipation.

A l'examen, langue grise, rouge à la pointe et sur les bords, pas de taches. Douleur à la pression de la fosse iliaque droite et peut-être point appendiculaire.

Les jours suivants, séro de Widal + à 1/40.

Le 25 février, vomissements. Douleur exquise avec réaction de défense de la paroi abdominale à droite, au-dessus du Mac Burney ; la sensibilité est plus grande dans l'hypocondre que dans la fosse iliaque.

Injection d'urotropine le 4 mars : 0,80 pro die.

Le 10 mars la douleur a disparu.

Le 19 mars, on cesse les injections.

Le 1er avril, sort guéri.

Observation X

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie très grave

M. J... âgé de 16 ans, cultivateur, malade depuis 8 jours.

Entre à l'hôpital le 29 novembre 1913, salle Fouquet, n° 30, pour troubles délirants et fièvre continue. Epistaxis la veille, 4 ou 5 selles diarrhéiques par 24 heures.

Examen. Trémulation des lèvres et de la face, fuliginosités sur les lèvres. Taches rosées nombreuses. Cardasthénie marquée, 1er bruit est atténué, 2e un peu sourd. Sous-crépitants aux bases.

Température 39° le soir de l'entrée, 40°3 le lendemain matin.

Séro de Widal + à 1/40.

Urotropine 4 grammes en 2 injections quotidiennes le 30 novembre.

Les jours suivants la température se maintient toujours très élevée, le pouls est entre 120 et 130, l'énergie

cardiaque semble être plus grande, la tendance à l'embryocardie du début s'efface, la langue est humide.

Il y a 11.000 globules blancs.

Le 9 décembre la température semble vouloir diminuer.

Mais, le 13, les phénomènes graves réapparaissent. Cardiasthénie très marquée et vomissements. Tableau de perforation intestinale, le 17, avec chute brusque de température.

Exitus le 19.

La perforation a été vérifiée à la nécropsie.

Analyses d'urines : Après urotropine (3 décembre) :

Acide azotique : léger anneau au contact, anneau au-dessus.

Acide citrique : anneau net au contact.

Tube Esbach : fort louche, non rétractile.

Observation XI

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Dothiénentérie

J. M..., employé de commerce, 23 ans. Malade depuis 5 jours avec fièvre, souffrant depuis 15 jours.

Entre, salle Fouquet, n° 24, pour axorexie, vomissements, le 20 décembre 1913. A eu de la céphalée au début.

A l'examen pas de taches rosées. Température 40°4 le soir de l'entrée, 39°8 le lendemain.

Séro de Widal + à 1/40. Urotropiène 4 grammes.

Les jours suivants, fuliginosités aux lèvres, mouvements convulsifs, soubresauts tendineux. Délire, les taches rosées apparaissent. La température reste toujours très élevée.

Le 28, l'état s'aggrave considérablement, le malade fait sous lui et dans la nuit du 28 au 29 l'exitus survient au milieu de symptômes ataxo-adynamiques et avec myocardite.

Observation XII

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Paratyphoïde B

V... J., âgé de 22 ans, cultivateur, malade depuis 8 jours.

Entre le 24 avril 1913, salle Fouquet, n° 3, pour anorexie, constipation, insomnie. Légères traces d'albumine dans les urines.

A l'examen pas de taches rosées. Température 39°6 le soir de l'entrée, 39°2 le lendemain matin. Pouls 68. Légère arythmie toutes les 4 ou 5 pulsations, se percevant aussi au cœur.

Séro de Widal à 1/40 —.

Paratyphique A à 1/40 —.

Paratyphique B à 1/40 +.

Injections d'urotropine le 25 avril : 1 gr. de la solution à 0,50 par cc. en 2 injections jusqu'au 10 mai.

La température descend lentement au début ; les oscillations sont plus marquées à partir du 1er mai ; le 11, le

thermomètre marque une température oscillant autour de la normale. Ces oscillations se maintiennent 3 ou 4 jours au bout desquels l'apyrexie s'installe.

Analyse d'urine : après urotropine (25 avril) :

Acide azotique : rien au contact, anneau au-dessus.

Acide citrique : anneau net au contact.

Tube d'Esbach : fort louche, non rétractile.

Observation XIII

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Mélitococcie

R..., âgé de 25 ans, boucher, malade depuis deux mois. Alternatives de lit et de bien-être, mais impossibilité de travailler.

A l'entrée à l'hôpital, le 2 avril 1913, salle Fouquet, n° 6, céphalée et orchite droite avec écoulement uréthral non blennorragique.

Traces d'albumine dans les urines indosables à la chaleur et à l'acide acétique.

Pas de taches rosées.

Séro de Wright + à 1/100 et 1/200. Séro de Widal à 1/40 négatif.

Le 4 avril, injections d'urotropine 0,80 en deux fois.

Le 5 avril, la température du soir est à 39°8.

Le 7 avril, 37°3 le matin, 38°2 le soir.

Le 9 avril, 36°5 le matin.

On cesse l'urotropine. Du 9 au 17 avril, la température oscille entre 37° et 38°.

Le 18 avril, elle arrive le soir à 39°7. Le malade accuse une légère douleur dans l'oreille droite avec diminution de l'acuité auditive. Les jours suivants la douleur devient intolérable. La mastoïde est douloureuse. C'est une otite aiguë avec réaction mastoïdienne d'après le docteur Burgues.

On recommence l'administration d'urotropine par la voie sous-cutanée, 0,80 en 2 injections quotidiennes pendant 10 jours ; la température se maintient entre 39° et 38°5 pendant 2 ou 3 jours, entre 39°2 et 37°3 les jours suivants.

Pas de diminution durable de la fièvre.

Le malade présente le 2 mai un peu d'œdème du mollet avec arthrite du cou-de-pied droit.

L'otite est guérie.

Le 8 mai, malgré la persistance de la fièvre, il quitte l'hôpital.

Analyses d'urines. Avant injections d'urotropine.

4 avril :

Contact acide azotique : anneau au-dessus.

Contact acide citrique : anneau très net.

Tube d'Esbach : louche, non rétractile.

Après urotropine.

23 avril :

Contact acide azotique : trace, anneau au-dessus

Contact acide citrique : flou.

Tube d'Esbach : louche, non rétractile.

5 mai :

Contact acide azotique : anneau au-dessus.

Contact acide citrique : flou.

Tube d'Esbach : léger trouble, non rétractile.

Observation XIV

(Due à l'obligeance de M. J. Baumel, chef de clinique)

Fièvre de Malte

M... F., âgé de 23 ans, cultivateur, malade depuis 6 jours, entre le 20 juin 1913, salle Fouquet, n° 25.

Il fait plusieurs poussées et donne nettement les caractéristiques de la fièvre de Malte.

Le séro de Wright est négatif au 100e et au 100e chauffé et non chauffé, mais une hémoculture est prélevée le 21 octobre. L'urotropine donnée au début d'une poussée n'empêche pas à la dose de 4 gr. cette dernière de se produire. Elle dure du 22 décembre au 14 janvier.

La malade quitte l'hôpital en mars après avoir eu plusieurs poussées fébriles.

Analyses d'urines: 9 décembre : forte urobilinurie avant urotropine :

Acide azotique : flou léger au contact et au-dessus.

Acide citrique : léger précipité au contact.

Esbach : très léger, louche, non rétractile.

15 décembre : pas d'urobiline après urotropine :

Acide azotique : très faible, flou douteux.

Acide citrique : flou léger.

Esbach : louche, non rétractile.

TABLEAU ANALYTIQUE (Baumel)

Extrait de la *Revue de thérapeutique*, 1914.

Numéros des observations	DIAGNOSTIC	Epoque de la maladie où le traitement a été institué	Durée totale de la maladie	Dose d'urotropine
1	Dothiénentérie	Forme moyenne 15e jour	30 jours	0.80
2	—	— 15e —	29 jours	1
3	—	— 15e —	sort le 20e jour malgré avis médical	1
4	—	— 8e —	25 jours	0.80
5	—	— 15e —	48 jours	4
6	—	— 8e —	25 jours	2
7	—	— 8e —	12 jours + une rechute de 14 jours	4
8	—	— 5e —	40 jours	4
9	—	— 10e —	30 jours	0.80
10	—	Forme sévère 8e —	Exitus le 28e jour	4
11	—	— 15e —	Exitus le 23e jour	4
12	Paratyphoïde B	Forme légère 8e —	19 jours	0.80
13	Fièvre de Malte	Forme légère 2e mois	Quitte le service avec de la fièvre et malgré avis médical après 3 mois et 6 jours de maladie.	0.80
14	Fièvre de Malte	Forme très longue 6e —	Sort avec fièvre au 10e mois de la maladie	4

ACCIDENTS CONSÉCUTIFS A L'ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT

Dans certains cas, peu fréquents, il est vrai, on a noté de petits incidents plutôt que de véritables accidents, après absorption d'urotropine. Il s'agit d'un syndrome urinaire se traduisant par de l'abuminurie, une hématurie et du ténesme.

Voici, d'ailleurs, quelques observations :

Observation XV

(Fernand Lévy, Soc. de biologie, 1913. — Résumée)

Une petite jeune fille atteinte de typhoïde est traitée par des injections sous-cutanées massives d'urotropine avec un excellent résultat final.

Au 13e jour de la maladie (9e du traitement), l'urine examinée chaque jour précipite par l'acide nitrique à froid, mais le disque d'albumine au lieu de se

former au contact des deux liquides est haut situé. La chaleur donne un louche qui se renforce par l'acide acétique. Il y a peut-être de l'albumine, mais sûrement aussi de la pseudo-albumine. Pas le moindre signe de perturbation rénale. La température atteignant encore 39°, on continue les injections. Le 14e, puis le 16e jour, on surveille toujours les urines où le précipité ne semble pas augmenter. A ce moment, l'examen microscopique montre des globules rouges très reconnaissables et non déformés. Il n'y a ni cylindres, ni globules blancs, ni cellules épithéliales.

L'analyse des urines du 17e jour, portant sur 1350 cc., donna les résultats suivants :

Matières albuminoïdes : pseudo-albumine.
Sérine. Globuline.
(0.38 centigr. par litre)

La sérine ne dépasse pas 0.02 centigr.

Les urines sont examinées au lit du malade le lendemain et les jours suivants. Au 20e jour de la maladie, elles sont redevenues tout à fait normales, ne donnent plus de précipité et ne renferment aucun élément figuré.

Observation XVI

(F. Lévy. — Résumée)

Le précipité des urines par l'addition de l'acide à froid et à chaud avec accentuation du précipité lorsqu'on acidifie se manifeste discrètement au 14e jour de la maladie et devient net le 15e jour.

A ce moment, l'examen microscopique nous montre uniquement d'assez nombreuses cellules vésicales isolées, intactes, à noyau prenant bien les bleus. Il n'y a pas de globule rouge, il n'existe non plus ni cellules rénales, ni leucocytes, ni cylindres. L'analyse chimique indique la présence de pseudo-albumines et de traces indosables de sérine. Nous nous décidons en présence du mauvais état général de notre petite malade, en l'absence complète de symptômes rénaux objectifs et fonctionnels, à poursuivre les injections. Le 20e jour, une analyse décèle la présence de pseudo-albumines, de sérine (3 cgr.), de globuline (5 cgr.), et au point de vue microscopique de nombreuses hématies et quelques cellules vésicales. En moins de huit jours les urines sont redevenues normales.

Observation XVII

(Roger, *Montpellier Médical*, février 1914. — Résumée)

G. Charles, âgé de 33 ans, présente une dothiénentérie confirmée par le séro. Au 10e jour, apparaissent les taches rosées. La balnéothérapie est instituée : d'abord trois, puis quatre bains par jour.

Les douze premiers jours, jusqu'au 10 octobre, la température oscille entre 38°2 et 39°5. A quelques jours de diarrhée succède de la constipation ; le ventre s'est considérablement ballonné. Les taches rosées sont assez nombreuses.

Le pouls est aux environs de 100. Les bases pulmo-

naires offrent quelques râles. Les urines, abondantes, arrivent le plus souvent à deux litres et ne renferment pas même des traces d'albumine. L'état général est très bon ; le malade s'alimente bien et repose bien la nuit.

Le 11 octobre, la défervescence thermique s'installe, régulière et progressive, accompagnée d'une descente de la courbe du pouls. La paresse intestinale persiste ; il y a de la constipation et du ballonnement abdominal, quoique le malade prenne 2 lavements par jour, dont un avec une cuillerée d'aniodol, des laxatifs à plusieurs reprises, et quoique des compresses froides soient en permanence maintenues sur la paroi abdominale. Les bains sont abandonnés à partir du 15, dès que la température ne dépasse plus, le soir, 38°.

La défervescence traîne d'une façon anormale. Le 21 octobre, nous administrons du pyramidon pendant trois jours, trois cachets de 0.15 centig. les 2 premiers jours, deux le troisième. Le pyramidon est bien supporté et ne provoque qu'une sudation légère ; il abaisse momentanément la température, mais le lendemain du jour où il est supprimé la fièvre remonte à 37°7.

L'état général est bon ; les urines ne renferment pas d'albumine. Etant donné la persistance de cette fébricule et la présence d'un léger point douloureux, localisé à la palpation de la région épigastrique droite, nous prescrivons, le 28, l'urotropine pour agir sur l'infection en général et plus particulièrement sur sa localisation vésiculaire, pour conjurer une rechute. Ce médicament est absorbé pendant trois jours par cachets de 50 centig. aux doses de 1 gr. 50 les deux premiers jours, 1 gr. le troisième. Nous ne constatons pas d'action bien appréciable sur la température qui continue à s'élever, le soir, à 37°4. Les urines offrent, après action de la chaleur et

addition d'acide acétique, une opalescence assez nette ; le malade accuse un peu de fréquence des mictions.

Le 1er novembre, la température s'étant élevée la veille au soir à 38°, nous reprenons le traitement par l'urotropine qui n'avait d'ailleurs été interrompu qu'un jour. Par suite d'une erreur, les doses absorbées sont beaucoup plus fortes que nous ne le désirions ; le malade prend le premier jour 4 gr. 50 en trois cachets, le second jour 6 grammes en 4 cachets, le troisième jour 3 grammes en 2 cachets. Ces doses considérables n'empêchent nullement la réascension rapide de la température, qui s'élève jusqu'à 39°8 ; elles ont, par contre, l'inconvénient de provoquer, outre quelques nausées, des douleurs violentes au niveau de la vessie, des envies fréquentes d'uriner, des mictions plus abondantes et particulièrement pénibles, avec irradiations douloureuses le long de l'urètre à la fin de la miction. Les urines sont rares et troubles ; l'examen microscopique y montre de très nombreux globules blancs, quelques cellules vésicales, quelques rares hématies, pas de cylindre, pas d'élément microbien.

Après filtration des urines fraîchement émises, l'albumine, dosée à l'Esbach, se chiffre par un dépôt de 3 grammes, surmonté d'un trouble dû à de l'albumine irrétractile. Les troubles douloureux vésicaux contre lesquels nous prescrivons des applications locales de cataplasmes laudanisés et l'ingestion de tisanes diurétiques, additionnées de bicarbonate et de benzoate de soude, persistent quatre ou cinq jours après la cessation de l'urotropine. L'urine renferme encore quelques leucocytes non dégénérés, des traces indosables d'une albumine qui est presque toute irrétractile.

Cependant, la rechute s'installe, évolue sous une forme

plus sévère que la première atteinte, température oscillant autour de 39°.

Les bains sont repris au nombre de quatre à cinq par jour. Nous faisons en plus de l'électrargol, de la caféine, de l'huile camphrée, de l'adrénaline. Nous appliquons une vessie de glace sur la région précordiale et continuons les enveloppements humides de l'abdomen.

Le 14 novembre, 56me jour de la maladie, nous voyons le malade avec le professeur Rauzier, qui ne trouve aucune autre complication que l'atteinte myocardique.

Du 20 au 30, la température, abaissée, se maintient entre 38° et 38°5; mais le pouls reste encore rapide, aux environs de 120, avec persistance de l'affaiblissement du myocarde.

La défervescence s'installe progressivement. Pour la hâter, nous nous décidons, après échec du pyramidon, à avoir recours à l'urotropine. Nous adoptons cette fois la méthode des injections hypodermiques avec l'urotropine Schering. Nous utilisons une solution renfermant 0 gr. 20 par cc. Pendant 6 jours, nous injectons, le premier jour 3 grammes en deux injections ; le second et le troisième jour 4 grammes en deux injections ; les quatrième, cinquième et sixième jours 2 grammes en une injection. L'effet sur la température est un peu marqué ou tout au moins fugace, puisque, le lendemain de la cessation du traitement, la température s'élevait à 38°6. Les injections sont assez douloureuses ; la douleur dure 3 à 4 minutes après la piqûre.

Nous n'avons pas eu, avec ce mode d'administration de l'urotropine, d'incidents fâcheux ; comme la première fois, lors de l'ingestion de doses massives, l'urine ne présentait pas d'albumine ni de pseudo-albumine.

Karwowski en 1906 a pu réunir quinze observations

de complications urinaires dans toute la littérature. Crowe en 1912 a noté 7 cas d'hématurie sur 95 malades. Belkowski en a publié quatre dont un suivi d'examen nécropsique intéressant.

Le point de départ de ce syndrome urinaire est la vessie. Celle-ci se desquame et se congestionne.

Dans les rares examens microscopiques qui ont pu être faits, on a vu des foyers hémorragiques plus ou moins étendus dans l'épaisseur de la muqueuse et de la sous-muqueuse, au niveau du bas-fond vésical. Les vaisseaux de la muqueuse étaient dilatés. La couche épithéliale avait subi des modifications importantes. L'épithélium stratifié avait disparu par places ; ailleurs il était étalé sur une seule couche au-dessous de laquelle on apercevait de grandes cellules bi et polynucléaires considérées à l'état normal comme des éléments de rénovation.

Cliniquement on constate que les urines sont sanglantes ; c'est quelquefois le microscope qui décèle l'hématurie ; elles renferment de l'albumine ; mais si l'on fait une étude qualitative de cette albumine on s'aperçoit que le disque formé par l'acide nitrique à froid, au lieu d'être au contact de 2 liquides, se trouve haut situé. La chaleur donne un louche qui se renforce par l'acide acétique. La réaction de Grimbert et Dufau, par l'addition à l'urine diluée d'acide citrique concentré, montre à l'union des deux liquides la nébulosité caractéristique de la pseudo-albumine. Il s'agit donc de pseudo-albumine ou corps mucoïde de Mörner ; la globuline et la sérine sont en très faible quantité. De plus l'examen cytolique prouve qu'il y a des cellules vésicales dans le culot de centrifugation, et pas de cellule rénale, ni de cylindre.

Ce syndrome paraît bien en rapport avec l'injection

d'urotropine puisqu'il disparaît très rapidement lorsqu'on supprime le médicament, pour faire une nouvelle apparition si on le reprend.

Sa pathogénie a été longuement discutée, et après être parvenu à localiser le processus congestif au niveau de la vessie sans participation du rein, on s'est demandé comment l'urotropine pouvait entraîner des troubles vasculaires et irritatifs. On a songé à incriminer le formol et en effet la réaction de Jorissen était positive dans ces cas. D'autre part les expériences de Maguira citées par Karwowski sont concluantes sur l'action du formol vis-à-vis de la muqueuse vésicale : il se faisait des injections intraveineuses de 100 cc. puis 263 cc. d'une solution de formaline à 1 p. 2000. La première fois on retrouvait la formaline dans les urines, une heure après l'injection ; les urines renfermaient un peu d'albumine et étaient fortement acides. Deux heures après, l'élimination était terminée.

Dans la deuxième expérience, les urines ont été rapidement sanglantes ; au bout de 4 heures, il y a eu des caillots pénibles à éliminer. Le lendemain tout était rentré dans l'ordre.

Des résultats analogues ont été obtenus chez les animaux par Ewing, Pack et Payne.

Si donc l'urotropine se décompose dans l'organisme en formol et ammoniaque, les expériences précédentes donnaient une explication suffisante du mécanisme de l'hématurie.

Or il est admis, depuis les travaux de Vindevogel, que l'urotropine dans la grande majorité des cas s'élimine telle quelle par l'urine, et son dédoublement en formol ne peut se faire que si l'urine acide séjourne quelques heures dans la vessie.

Nous savons en effet que les deux conditions favorables à la décomposition de l'urotropine sont l'acidité et la chaleur.

Au cours des pyrexies ces deux conditions sont remplies et l'on conçoit que la formaline puisse prendre naissance dans la vessie. Pour que celle-ci agisse, il faut ou qu'elle soit en solution relativement concentrée (le sang renfermait de l'aldéhyde formique dans la proportion de 1/100.000 dans la première expérience de Maguira, 1/10.000 dans la seconde), ou que la muqueuse offre une résistance moindre à l'action du toxique.

C'est dans les cas de concentration que le plus souvent ont eu lieu les accidents. Dans l'observation de M. Roger en particulier, c'est lorsque le malade a absorbé (à l'insu de son médecin) 4 à 5 grammes d'urotropine qu'est apparue l'hématurie.

Karwowski explique la production de grandes quantités de formaline par l'uricémie. Dans le cas qu'il a observé, il avait prescrit 0 gr. 50 d'urotropine trois fois par jour. Son malade présentait quelques symptômes de lithiase rénale qui s'améliorèrent au bout de quinze jours. L'urotropine fut continuée et, trois jours plus tard, le malade ressentait des douleurs au niveau des reins et du col de la vessie. L'urine était trouble, renfermait 0 gr. 20 d'albumine, et un grand nombre de cellules vésicales. Le médicament avait été supprimé immédiatement et le lendemain tout était rentré dans l'ordre, les urines étaient redevenues claires. Lorsque l'urotropine fut reprise, les mêmes phénomènes se reproduisirent ; deux jours après sa suppression tous les troubles avaient de nouveau disparu.

L'auteur avait expliqué ces accidents par l'hyperformation d'aldéhyde formique dans un milieu chargé en

acide urique. Cet acide, en effet, présente une affinité pour la formaline avec laquelle il donne un composé cent fois plus soluble que l'acide lui-même. C'est pourquoi certains auteurs, Nicolaïer, Lœbisch en particulier, préconisaient l'urotropine dans la diathèse urique comme dissolvant.

Formaline et acide urique se combinent; les dépôts d'acide se dissolvent; plus tard, lorsque leur quantité diminue, le sang se trouve surchargé de formaline libre, d'où processus irritatifs dans l'arbre urinaire.

Cette théorie pathogénique est séduisante, mais ne peut s'appliquer à tous les cas. D'ailleurs elle fait intervenir une condition qui est discutée par beaucoup d'auteurs, Cammidge, Crowe et Chauffard par exemple, à savoir le dédoublement de l'urotropine dans l'organisme. Si l'acide urique favorise le dédoublement, lorsqu'il ne se trouve plus en excès dans le sang, l'urotropine doit être éliminée telle quelle, et il ne peut y avoir mise en liberté d'une plus grande quantité de formaline.

L'opinion de Karwowski pourrait donc être inversée, et c'est ainsi que l'on pourrait dire qu'une uricémique ne doit pas craindre l'action toxique du formol, puisque ce dernier forme avec l'acide urique une combinaison soluble moins active que l'aldéhyde et rapidement éliminée par l'urine.

Les accidents observés doivent cependant avoir une explication.

Celle-ci ne serait-elle pas dans l'altération plus ou moins profonde de l'épithélium vésical consécutivement à la lithiase rénale ? La barrière épithéliale une fois supprimée, la formaline dégagée par stagnation de l'urine dans la vessie, ne provoque-t-elle plus facilement des

phénomènes de confection ? Ce sont là des hypothèses qui méritent d'autres études pour être confirmées.

M. Roger émet la possibilité de l'instabilité de certaines urotropines du commerce qui se dédoubleraient plus facilement en AzH^3 et formol.

Toutefois il fait remarquer que ces mêmes accidents ont été observés par Cuntz avec la meilleure des urotropines.

M. Baumel, dans les observations que nous publions, n'a pas observé ces accidents de congestion vésicale avec hématurie, mais il a constaté la production d'albumine. Il ne veut nullement nier les méfaits possibles de fortes doses d'urotropine sur l'arbre urinaire, mais dans quelques-uns de ses cas (Obs. 1, 2, 10, 12), s'il a trouvé avec M. Derrien un léger louche non rétractible au tube d'Esbach et la production d'un anneau d'albumine au contact de l'acide azotique et de l'acide citrique après les injections d'urotropine, il lui a été donné de retrouver une albumine semblable dans les observations 7, 8, 13, 14 avant l'emploi de toute médication. Dans ces 4 cas traités par les fortes doses d'urotropine (4 gr.), il a refait des analyses d'urine après plusieurs jours d'injection. La quantité d'albumine ne s'était pas accrue, les mêmes caractères se retrouvaient après et avant le traitement. L'observation 8 cependant donnait au tube d'Esbach un trouble plus net après urotropine. Par contre l'observation 14, qui donnait de l'urobiline avant, n'en présentait plus après. Dans ces conditions, l'auteur élève des doutes sur la nature de la production de cette albumine qui lui paraît être plus une albumine d'infection, probablement nucléo-albumine, produite par leucolyse exagérée (la dosthiénentérie et la fièvre de Malte étant des infections à leucopénie), qu'une pseudo-albumine

due au corps mucoïde de Mörner et prélude parfois d'un catarrhe vésical d'après Triboulet et Lévy.

Mais s'il se sépare des auteurs sur ce petit fait d'interprétation, il se rallie à leur point de vue et il dit avec eux que cette albuminurie légère ne saurait contre-indiquer l'emploi de l'urotropine.

CONCLUSIONS

I. — L'urotropine est un médicament diffusible, décelable dans la plupart des sécrétions de l'organisme ; son action antiseptique attribuée pour les uns (Bardet, Nicolaïer) à l'un de ses produits de décomposition, la formaline, serait pour d'autres (Cammidge, Crowe, Chauffard) propre à l'urotropine elle-même.

II. — Considérée au début comme un antiseptique purement urinaire, elle est aujourd'hui employée comme antiseptique général, dans la plupart des maladies infectieuses. C'est surtout dans la typhoïde qu'on l'a étudiée.

III. — Le mode d'administration se fait soit par la voie digestive (cachet, solution aqueuse), soit par la voie hypodermique. Celle-ci n'offre pas d'avantage appréciable sur la première.

IV. — Les résultats obtenus sont peu encourageants en ce qui concerne la septicémie proprement dite quel que soit le processus infectieux, mais semble satisfai-

sants pour parer aux complications hépatiques et rénales.

C'est donc au moment où ces complications peuvent survenir, que l'emploi de l'urotropine est particulièrement indiqué.

V. — On a noté dans quelques cas des poussées de congestion vésicale avec hématurie et albuminurie qui ont cessé dès la suppression du médicament, et dont le pronostic est tout à fait bénin.

Cette albuminurie, d'ailleurs, ne doit pas être attribuée systématiquement à l'urotropine ; bien souvent, elle est consécutive au processus infectieux, et ne subit aucune modification suivant que l'on donne ou que l'on supprime le médicament.

BIBLIOGRAPHIE

Abrami. — Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires (Thèse de Paris, 1910).

Bardet. — Recherche sur l'action thérapeutique de quelques dérivés du formol (Les nouveaux remèdes, 1894).

Baumel. — L'urotropine en injections hypodermiques dans le traitement de la fièvre typhoïde et de la fièvre de Malte. Quelques remèdes personnels (Revue de thérapeutique, 1914).

Belkowski. — L'hématurie au cours de la fièvre typhoïde traitée par l'urotropine (Revue de médecine, 1913).

Biss. — Bacilluria and caystitis in typhoïd fever and the action of urotropine thereon (The Edinburgh med. Journ., 1902).

Brown. — Elimination de l'urotropine dans le pus des otites moyennes (Journ. of amer. med. Assoc., 16 avril 1910).

— Hématurie causée par l'administration de l'urotropine (British med. Journ., 1901).

Buttersack. — L'urotropine dans la scarlatine comme préventif de la néphrite (Deutsches Archiv. für klin. Med., t. 80, p. 356).

Cammidge. — L'urotropine comme antiseptique urinaire (British med. Journ., 1900; The Lancet, 1901).

Castaigne. — Journ. méd. français, 1913.

Chauffard. — L'urotropine dans le traitement des infections biliaires aiguës et de la f. typhoïde (Semaine médicale, 1911).

Churchmann. — The treatment of bacteriuria by internal medication (John Hopkins Hospital Reports, 1906).

Crowe. — On the excretion of hexamethylentetramine in the bile and pancreatic juice (Arch. internationales de pharmacodynamie, 1908).

Cuntz. — Ueber ungünstige Wirkungen des Hexamethylentetramins (Münch. med. Woch., 1913).

Desnos et Minet. — Traité des mal. des voies urinaires, 1909.

Flexner et Clark. — L'urotropine dans la poliomyélite aiguë (Journ. of amer. med. Assoc., 1911).

Fuchs. — L'action de l'urotropine contre la bactériurie typhique (Wiener klin. Woch., 1902).

Grosglik. — Medyeyna, 1899, nos 42 et 43.

Guiard. — L'urotropine et l'helmitol (Ann. des mal. des org. génito-urinaires).

Hirtz. — Soc. de thérapeut., 23 avril 1913.

Ibrahim. — L'urotropine dans les méningites aiguës (Med. Klinik, 1910, no 48).

Karwowski (Von).— Monatshefte für Dermatologie, 1906.

Kiroff. — Arch. de méd. des enfants, 1905, p. 674.

Labat.—Les cystites dans la fièvre typhoïde (Thèse Paris, 1901-02).

Laignel-Lavastine. — Deux cas d'infection éberthienne biliaire aiguë : angiocholite et cholécystite aiguës au cours de la fièvre typhoïde (Trib. méd., 1909).

Leischner et Denk. — 40 ver. d. deutsch Gesellsch. f. Chirurgie in Berlin, avril 1911.

Lemierre et Abrami. — Cholécystites et péricholécystites hématogènes expérimentales (Semaine méd., 1907).

— Fièvre typhoïde et infection descendante des voies biliaires.

Lévy. — Y a-t-il des albuminuries vésicales? (Soc. de biologie, mars 1913).

Manens. — Les pyélonéphrites de la fièvre typhoïde (Thèse de Paris, 1910-1911).

Miller. — Journ. of amer. med. Assoc., 1911.

Nicolaïer. — Experimentelles und Praktische vom Urotropin (Zeitschrift f. klin. Med., 1899).

Patschowski. — L'urotropine comme prophylactique de la néphrite scarlatineuse (Therapeutische Monatshefte, 1904).

Richardson. — On the value of urotropin as a urinary antiseptic, with especial reference to its use in typhoïd fever (Journ. of experim. med., 1899).

Renon (Louis) et Ch. Richet. — Trait. des phlébites par l'urotropine (Thérap. médic., 1912).

Rowells. — Journ. of amer. med. Assoc., 1909.

Sachs. — L'urotropine en dermatologie (Wiener klin. Woch., 1912).

Triboulet et Lévy. — De l'emploi de l'urotropine dans la fièvre typhoïde (Bull. de thérap., 15 mai 1913).

— Presse médicale, février 1913.

Vignes (Henry). — Action de l'urotropine sur le lait (Soc. d'obstétrique et de gynéc. de Paris, 1912).

Vindevogel. — De l'urotropine (Ann. de la Soc. des sciences méd. de Bruxelles, 1902).

Weill.—De la rechute dans la typhoïde (Journ. méd. de Bruxelles, 1910).

Widowitz. — L'urotropine comme prophylactique contre la néphrite scarlatineuse (Wiener klin. Woch., 1903).

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 16 mai 1914.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 16 mai 1914.
Le Doyen,
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!